

= 913 755 6 117
(47/10 I)

30 p 21017

⑤
①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
DEUTSCHES  PATENTAMT

Int. Cl. 2:

A 61 K 47/00

GB 1556097
(X)

DT 27 19 770 A 1

⑪
⑫
⑬
⑭

Offenlegungsschrift 27 19 770

Aktenzeichen: P 27 19 770.2
Anmeldetag: 3. 5. 77
Offenlegungstag: 8. 12. 77

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

20. 5. 76 Japan 57298-76

⑤4

Bezeichnung:

Ophthalmische pharmazeutische Zubereitung mit langsamen Freigabeeigenschaften unter Verwendung von Collagenen und Verfahren zu deren Herstellung

⑦①

Anmelder:

Nippi, Inc.; Meiji Seika Kaisha, Ltd.; Tokio

⑦4

Vertreter:

Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing. Dr.rer.nat.;
Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fücksle, K., Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dr.rer.nat.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Umemura, Koshiro, Fujisawa, Kanagawa; Miura, Taro; Fujii, Tadahiko;
Tokio; Nishizawa, Masaru, Funabashi, Chiba (Japan)

chw. W. l. end. S. 11

DT 27 19 770 A 1

X od P/Re 1, 4, 5, 6, 9-11,
14, 15

Y od P/Re 2, 3, 7, 8, 12, 13

s. P/Re 1, 5, 8,
S. 8, 10, 11, 12, 13,
S. 10, 1. Absatz

11. 77 709 849/723

13/80

S. 12, 2. Absatz
EX. 2-5

HOFFMANN · EITLE & PARTNER
PATENTANWÄLTE

2719770

DR. ING. E. HOFFMANN (1930-1976) · DIPL.-ING. W. EITLE · DR. RER. NAT. K. HOFFMANN · DIPL.-ING. W. LEHN
DIPL.-ING. K. FÜCHSLE · DR. RER. NAT. B. HANSEN
ARABELLASTRASSE 4 (STERNHAUS) · D-8000 MÜNCHEN 81 · TELEFON (089) 911087 · TELEX 05-29619 (PATHE)

29 264 o/wa

1. MEIJI SEIKA KAISHA LTD., TOKYO/JAPAN
2. NIPPI, INCORPORATED, TOKYO/JAPAN

Ophthalmische pharmazeutische Zubereitung mit
langsamen Freigabeeigenschaften unter Verwendung
von Collagen und Verfahren zu deren Herstellung

P A T E N T A N S P R Ü C H E

① Ophthalmische pharmazeutische Zusammensetzung mit niedriger Freigabeeigenschaft, dadurch gekennzeichnet, dass es löslichgemachtes Collagen, eine Collagen-"Faser"-Dispersion oder ein "Collagendispersionsprodukt" und eine oder mehrere ophthalmische Arzneimittel enthält.

2. Pharmazeutische Zubereitung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Niederschlag bei einem isotonischen Punkt einen Collagengehalt von 30 bis 70 Gew.% hat.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen niederen oder höheren mehrwertigen Alkohol als Verformungshilfsmittel in einer Menge von 5 bis 20 Gew.%, bezogen auf das Collagen, enthält.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das ophthalmische Arzneimittel ein pupillenerweiterndes oder pupillenverengendes Arzneimittel ist, ein Antibiotikum, ein entzündungshemmendes Mittel der Adrenocortigosteroid-Gruppe, ein β -rezeptorisches Blockierungsmittel, Idoxuridin, Epinephrin, Glycerrhizinsäure und/oder Vidarabin ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung in einer verformten Form vorliegt.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Salbe vorliegt.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Lösung vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer ophthalmischen pharmazeutischen Zubereitung mit einer niedrigen Freigabe des Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass

man ein oder mehrere ophthalmische Arzneimittel in ein löslichgemachtes Collagen, eine Collagen-"Faser"-Dispersion oder ein "Collagendispersionsprodukt" einbringt.

9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein Niederschlag mit einem isotonischen Punkt und einem Collagengehalt von 30 bis 70 Gew.% hat.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein niederer oder höherer mehrwertiger Alkohol als Verformungshilfsmittel in einer Menge von 5 bis 20 Gew.% bezogen auf das Collagen zugegeben wird.
11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das ophthalmische Arzneimittel ein oder mehrere Arzneimittel aus der Gruppe pupillenverengender Arzneimittel, pupillenerweiternder Arzneimittel, Antibiotika, entzündungshemmende Mittel der Adrenocorticosteroid-Gruppe, von β -rezeptorischen Blockierungsmitteln, Idoxuridin, Epinephrin, Glycerrhizinsäure und/oder Vidarabin ist.
12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzungen gemäss Ansprüchen 8 bis 11 die Form eines verformten Stäbchens haben.
13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung

nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch g e k e n n z e i c h -
n e t , dass die Zubereitungen als Salbe vorliegen.

14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zuberei-
tung nach Ansprüchen 8 bis 11, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass die Zubereitungen in Form einer
Lösung vorliegen.

HOFFMANN · EITLÉ & PARTNER

PATENTANWÄLTE

2719770

DR. ING. E. HOFFMANN (1930-1976) · DIPL.-ING. W. EITLÉ · DR. RER. NAT. K. HOFFMANN · DIPL.-ING. W. LEHN
DIPL.-ING. K. FOCHSLE · DR. RER. NAT. B. HANSEN
ARABELLASTRASSE 4 (STERNHAUS) · D-8000 MÜNCHEN 81 · TELEFON (089) 911087 · TELEX 05-29619 (PATHE)

5

29 264 o/wa

1. MEIJI SEIKA KAISHA LTD., TOKYO/JAPAN
2. NIPPI, INCORPORATED, TOKYO/JAPAN

Ophthalmische pharmazeutische Zubereitung mit
langsamen Freigabeeigenschaften unter Verwendung
von Collagenen und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft eine Collagen enthaltende ophthal-
mische pharmazeutische Zusammensetzung mit niedriger Frei-
gabeeigenschaft und ein Verfahren zu deren Herstellung.
Insbesondere betrifft die Erfindung eine ophthalmische

pharmazeutische Zubereitung oder Zusammensetzung mit niedrigen Freigabeeigenschaften aus einem löslichgemachten Collagen, einer Collagen-"Faser"-Dispersion oder einem "Collagendispersionsprodukt" und einer oder mehreren ophthalmischen Arzneimitteln sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Weiterhin betrifft die Erfindung ophthalmische therapeutische Zusammensetzungen, die mit Collagenen hergestellt worden sind und die ausgezeichnete Eigenschaften haben, weil die Freigabe des in der Zusammensetzung als aktiver Bestandteil enthaltenen Arzneimittel über einen längeren Zeitraum bewirkt wird, wenn man die Collagen enthaltenden Zusammensetzungen mit einem darin enthaltenen Arzneimittel therapeutisch anwendet.

Bei der medizinischen Behandlung von Krankheiten spielen Arzneimittel eine bevorzugte Rolle, obwohl Nebenwirkungen, die durch diese Arzneimittel auftreten, oftmals erhebliche Probleme mit sich bringen. Für die wirksame Anwendung eines Arzneimittels und damit weniger Nebenwirkungen auftreten, ist es wesentlich, das Arzneimittel für die Gewebe oder Organe, an denen es einwirkt, wirkungsvoll zur Verfügung zu stellen. (Diese Gewebe und Organe werden nachfolgend manchmal auch als "Zielscheibe" bezeichnet.) Ein Arzneimittel das jedoch durch eine Route, wie oral, verabreicht wird, wird im gastrointestinalen System adsorbiert und von dort dem Blut zugeführt und dann schliesslich zu der Zielscheibe und während des Transportes des Arzneimittels unterliegt dieses häufig einer Zersetzung oder einer Metabolisierung. Darüberhinaus wird das in das Blut eingeführte Arzneimittel durch Blutgefässe im gesamten Körper absorbiert

und neben dem beabsichtigten Ziel auch zu anderen Geweben und Organen des gesamten Körpers geführt oder dort verteilt, wodurch häufig unerwünschte Nebenwirkungen auftreten und auch nur eine geringere Menge des Arzneimittels, im Vergleich zu der verabreichten Dosis, an das "Ziel" kommt. Deshalb muss eine erheblich grössere Menge an Arzneimittel oral verabreicht werden, als an dem betroffenen Ziel eigentlich benötigt wird. Unter diesen Umständen wäre es möglich, Nebenwirkungen des Arzneimittels der oben beschriebenen Art zu vermeiden, so dass das Arzneimittel als ideales Medikament dient, wenn man das zu verabreichende Arzneimittel in der Menge verabreicht, in der es über einen gegebenen Zeitraum seine Wirkung erbringen kann. Viele therapeutische Mittel gegen Augenkrankheiten werden im allgemeinen in Form von ophthalmischen Lösungen oder Salben verabreicht. Eine solche Behandlung kann ausreichend sein für solche Augenkrankheiten, bei denen die Anwendung des Arzneimittels nur einmal oder zweimal nötig ist. Eine solche Behandlung ist aber bei solchen Patienten unbequem, die wegen ihrer Augenkrankheiten häufiger das Arzneimittel erhalten müssen. Auch wird im Falle von ophthalmischen Tropfen, wie diese aus dem Stand der Technik bekannt sind, ein grösserer Anteil davon mit den Tränen herausgespült und nur ein kleinerer Anteil der gegebenen Menge kann dann gegebenenfalls wirksam als Medikament werden. Gemäss der vorliegenden Erfindung wurden Untersuchungen angestellt, diese Nachteile zu vermeiden. Es wurde gefunden, dass man ein Arzneimittel zu einer ophthalmischen Zubereitung unter Verwendung von Collagenen als Trägermaterial für das Arzneimittel formulieren kann und dass man eine solche Formulierung in den Blindsack der Augen einführen kann und dass dann eine langsame Freigabe des Arzneimittels möglich ist, und dass

- X -
8

man das Arzneimittel wirksam über die ganze Wirkungszeit anwenden kann und nur ein minimaler Abfluss durch die nasalen Tränengänge erfolgt. Ein anderer Effekt gemäss der Erfindung besteht darin, dass die Collagene vollständig in den Tränen gelöst werden und mit den Tränen ausfliessen und nicht notwendigerweise von den Augen zurückgezogen werden.

Collagen ist hauptsächlich Protein, das sich aus zusammenhängendem Gewebe von Tieren zusammensetzt und die Hauptsache dabei ist das Protein, das als unlösliches Collagen bezeichnet wird.

Das gemäss der Erfindung verwendete Collagen schliesst, wie nachfolgend noch dargelegt wird, löslichgemachte Collagene ein, Collagen-"Faser"-Dispersionen und "Collagen-Dispersions-Produkte", die in der nachfolgenden Weise hergestellt werden können.

Die vorerwähnten unlöslichen Collagene können im Wasser löslich gemacht werden durch ein Verfahren zum Löslichmachen in Wasser, bei dem eine Protease verwendet wird, wobei aber die inhärente Struktur des Collagenmoleküls intakt bleibt (japanische Patentanmeldungen 13871/1962, 14426/1962 und 1175/1969) oder nach einem Verfahren, bei dem das unlösliche Collagen löslich gemacht wird in Gegenwart eines Amins von Alkali und Natriumsulfat in gleicher Weise wie auch bei der vorgenannten Enzymmethode (japanische Patentanmeldung 15033/1971). Bei allen diesen Verfahren behalten die in Wasser löslich gemachten Collagenmoleküle ihre inhärente Molekularstruktur bei, während die endständigen Telopeptidketten des Moleküls gespalten werden. Diese Arten von Collagenen haben die Eigenschaft, dass sie eine niedrige Immunität haben und dass sie mit dem Gewebe im lebenden Körper sehr gut verträglich sind,

dass sie keine Entzündungen hervorrufen, und dass sie langsam im Gewebe resorbiert werden. Andererseits ist Collagen ein Protein, das in ausreichendem Masse die Eigenschaft aufweist, verschiedene Arten von Arzneimitteln zurückzuhalten und welches darüberhinaus eine niedrige Immunität aufweist, wenn es als Trägermaterial für Arzneimittel verwendet wird, die unter kontrollierten Bedingungen einer langsamen Freigabe verabreicht werden. Unlösliche Collagene werden in Gegenwart von Aminen, kaustischem Soda und Natriumsulfat 5 bis 10 Tage behandelt und die behandelten Collagene werden durch Waschen mit Wasser entsalzt und dann auf einen pH von 3,5 bis 9,5 eingestellt und schliesslich mechanisch zermahlen, wodurch man eine Collagen-"Faserbündel"-Dispersion erhält. Die Dispersion wird mit Glutaraldehyd behandelt und dann wiederum mechanisch zermahlen bei einem pH von 2,0 bis 4,0 oder 9,0 bis 11,0, wobei man eine homogenisierte "Faser"-Dispersion erhält.

Die Begriffe "Faserbündel" und "Faser" werden verwendet, um die nachfolgend beschriebenen Merkmale auszudrücken. Lineare Anordnungen von Collagenmolekülen werden längsverschoben um etwa ein Viertel der Moleküllänge unter Ausbildung von Fibril (kleine Faser). Fibril kann in seinem Durchmesser variieren, je nach dem Gewebe des Spendertieres, aber es hat einen Durchmesser von 1000 bis 2000 Å in getrocknetem Zustande im Falle von Ochsenhaut. Weiterhin sind diese Fasern parallel zueinander angeordnet unter Ausbildung von bündelähnlichen Substanzen, die als "Faserbündel" bezeichnet werden. Die "Faser"-Dispersion wird unter kontrollierten Bedingungen einer alkalischen Behandlung unterworfen,

so dass die Telopeptidgruppen darin entfernt werden, in gleichem Masse wie die Löslichmachung mittels eines Enzyms oder Alkali stattfindet, während die Diffusionsgeschwindigkeit und die Auflösungs geschwindigkeit des Collagens innerhalb des Auges gewünschtenfalls durch eine Glutaraldehyd-Behandlung geregelt werden kann. Beim erfindungsgemässen Verfahren bleibt die natürliche molekulare Anordnung des Collagens in der "Faser" so wie es ist erhalten, wodurch eine wirksame Kontrolle der langsamen Freigabe eines Arzneimittels erfolgen kann, je nach der Art des verwendeten Arzneimittels und es wird möglich, das Arzneimittel als ophthalmische pharmazeutische Zubereitung mit einer niedrigen Freigabeeigenschaft zu verwenden. Nach einer anderen Methode werden unlösliche Collagene aus Tierhäuten oder Sehnen unter sauren Bedingungen bei pH 1 bis 3 angeschwollen und mechanisch vermahlen, unter Ausbildung der "Faser"- und/oder "Fibril"-Dispersion in einer einfachen Stufe und dies wird als "Collagendispersionsprodukt" bezeichnet. Diese Dispersion ist insofern schwierig zu verwenden, als die Telopeptide an den Endstellen des Moleküls verbleiben, aber die natürliche Molekularanordnung des Collagenmoleküls kann so bleiben wie sie ist. Infolgedessen kann die Dispersion selbstverständlich für ophthalmische pharmazeutische Zubereitungen mit einer langsamen Arzneimittelfreigabe verwendet werden, indem man ein Arzneimittel dazu gibt, denn eine vorteilhafte langsame Freigabewirkung wird beibehalten bei Verwendung der Dispersion, abhängig von der Art des verwendeten Arzneimittels.

Das Arzneimittel oder Medikament, das bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, kann ein

- 7 -
11

wasserlösliches oder ein wasserunlösliches sein. Ophthalmische Arzneimittel sind pupillenerweiternde Arzneimittel, wie Atropin, Homatropin, Scopolamin, Hydroxyamphetamin, Phenylephrin, Cycplegin, Lachesin, Cyclopentolat, Tropicamid usw. und pupillenverengende Arzneimittel sind Pilocarpin, Physio-stigmin, Carbamylcholin, Demecarium, Phospholinjodid und dergleichen. Antibiotische Substanzen, beispielsweise β -Lactam-Gruppen enthaltende Antibiotika, wie Cephalexin oder Cephalothin, sind auch geeignet. Antibiotika aus der Tetracyclin-Gruppe sind beispielsweise Tetracyclin; Aminoglycosid-Gruppen enthaltende Biotika sind Streptomycin, Kanamycin, Ribostamycin, Dibekacin, Aminodesoxykanamycin; Macrolid-Gruppen enthaltende Antibiotika sind Midecamycin und dergleichen. Entzündungshemmende Arzneimittel der adrenocorticalen Steroid-Gruppe sind Cortison, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, Prednisolon, Fluorocortolon, Triamcinolon und dergleichen. β -rezeptorische Blockierungsmittel sind beispielsweise Propranolol, Pindolol, Alprenolol, Bufetolol, Bupranolol, Bunitrolol, Practolol, Oxyprenolol und dergleichen. Weiterhin können als aktive Medikamente auch Idoxuridin, Epinephrin, Glycyrrhizinsäure, Vidarabin und ähnliche Medikamente, sowie auch deren Derivate, wie Salze, und covalente Derivate, beispielsweise Ester oder Amide, verwendet werden.

Hinsichtlich kontrollierter pharmakologischer Zubereitungen unter Verwendung von Collagenen gibt es eine japanische Offenlegungsschrift Nr. 42025/1975, welche die Herstellung von gel- oder filmähnlichen Pilocarpin enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen betrifft, bei denen telopeptidfreie Collagene mit den den Augendruck erniedrigenden Mittel Pilocarpin in Berührung gebracht und gemischt wird. Das Collagen

kann in Wasser gelöst werden, wobei die beschränkte maximale Konzentration etwa 20 % beträgt, aber die Viskosität der Collagenlösung ist ausserordentlich hoch. Infolgedessen beträgt die praktische kritische Konzentration 5 % im höchsten Falle bei der Zubereitung von film-oder gelähnlichen Zusammensetzungen, die nach der vorerwähnten japanischen Patentbeschreibung erhalten werden können. Wird eine Gel-form nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren der japanischen veröffentlichten Patentanmeldung 42025/1975 hergestellt, ist weiterhin die Stufe einer Vernetzung mit Gammastrahlen oder Ultraviolettstrahlen und ein anschliessendes Waschen mit Wasser erforderlich, während man im Falle einer Filmform, die durch eine sogenannte Lufttrocknungsmethode erhalten wird, das wirtschaftlich schwierige Problem der Massenproduktion auftaucht, weil längere Zeiten für das Trocknen usw., erforderlich sind.

Erfindungsgemäss kann ein Niederschlag verwendet werden mit einer Collagenkonzentration von 30 bis 70 Gew.%, die man erhält, indem man durch Zentrifugieren oder Druckfiltration den Niederschlag konzentriert, der sich beim isojonischen Punkt des löslichgemachten Collagens bei der Anwendung der vorher erwähnten Enzym- oder Alkalimethode bildet. Der isojonische Punkt beträgt pH 7 bis 9 im Falle des nach der Enzymmethode löslich gemachten Collagens oder 4,8 im Falle des nach der Alkalimethode löslich gemachten Collagens. Weiterhin kann ein Arzneimittel in den erwähnten Niederschlag in einer Konzentration von 5 bis 20 % eingebracht werden und dieses wird gut verknetet und das erhaltene Produkt kann dann als Salbe verwendet werden. Weiterhin kann die Mischung aus Collagen und einem Arzneimittel, beispielsweise mit 5 bis

20 Gew.-% Polyäthylenglykol, Propylenglykol oder Äthanol vermischt werden, um die Verformbarkeit zu verbessern und die erhaltene Mischung kann zu stabähnlichen Produkten extrudiert werden oder zu Tabletten durch Tablettiermaschinen verformt werden und nötigenfalls vor der Weiteranwendung getrocknet werden. Beim erfindungsgemässen Verfahren liegen viele vorteilhafte Eigenschaften vor, weil die Stufen, die anschliessend an das Vermischen mit dem Arzneimittel durchgeführt werden, vereinfacht werden. Das Trocknen wird leicht bewirkt wegen des geringen Wassergehaltes und eine höhere Collagenkonzentration und die Menge an Arzneimittel kann leicht konstant gehalten werden. Für die Anwendung kann man die Salbenform wählen, aber wässrige Collagenlösungen mit einer ausserordentlich hohen Viskosität können gleichfalls verwendet werden und beim Einführen in die Augen zeigen diese eine höhere Zurückhaltung des Medikamentes im Vergleich zu den üblicherweise angewendeten Augentropfen.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen weiter beschrieben, die keineswegs limitierend ausgelegt werden sollen.

Beispiel 1

Telozeptidfreies Collagen wurde hergestellt und gereinigt nach einem Verfahren zum Löslichmachen von unlöslichem Collagen gemäss dem in der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 1175/1969 beschriebenen Verfahren und wurde bei einem pH von 8 ausgefällt und durch Zentrifugieren konzentriert.

- 10 -
14

Zu 100 g des Niederschlags mit einem Collagengehalt von 30 % wurde eine Lösung von 4 g Pilocarpinhydrochlorid in 25 ml Wasser gegeben und 3 g Polyäthylenglykol 400, wodurch die Viskosität des Collagenniederschlags vermindert wurde und man eine leichte Verformbarkeit und eine gute Flexibilität des Endproduktes erzielte.

Die Mischung wird gut verknetet und durch eine Düse mit einem inneren Durchmesser von 2 mm extrudiert und getrocknet. Nach dem Trocknen hat der Stab einen Durchmesser von 1 mm. Der Stab wird zu 6 mm langen Stücken zerkleinert, wobei jedes Stück ein Gewicht von 6 mg und einen Pilocarpingehalt von 0,7 mg hat. Fünf dieser zerkleinerten Stäbe werden in 200 ml Ringer's-Lösung gegeben und die Menge des an die Lösung freigegebenen Pilocarpins wurde gemessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 wiedergegeben.

Wie aus Fig. 1 hervorgeht, bildet die Kurve, die durch Aufzeichnung der Pilocarpinfreigabe in Prozent gegen die Zeit erhalten wird, eine integrale Exponentialkurve, die durch die nachfolgende Gleichung (1) wiedergegeben werden kann, in welcher der Freigabeprozentsatz und die Zeit als Y bzw. t definiert sind.

$$Y = 100 (1 - \text{Exp}(-kt)) \dots\dots\dots (1)$$

Hierin bedeutet k eine Freigabekonstante, einen konstanten Wert bei einer jeweiligen Zubereitung und, wenn er aus den Experimentalwerten der Fig. 1 kalkuliert wird, $0,035 \text{ min}^{-1}$. Alternativ kann er auch nach der Gleichung

- 14 -
15

$$T_{\frac{1}{2}} = 0,693/k \dots\dots\dots (2)$$

errechnet werden. $T_{\frac{1}{2}}$ bedeutet die benötigte Zeit, um die Hälfte eines Medikamentes in einer Zubereitung freizugeben und wird nachfolgend als "Halbwertszeit der Freigabe" bezeichnet. $T_{\frac{1}{2}}$ ist ein konstanter Wert für eine spezielle Zubereitung. Die Halbwertszeit der Freigabe in diesem Beispiel beträgt 19,8 Minuten.

Da Pilocarpinhydrochlorid sehr leicht in Wasser löslich ist, können alle 3,5 mg des pulverförmigen Hydrochlorids sofort aufgelöst werden, wenn das in Fig. 1 angezeigte Experiment durchgeführt wird. Deshalb zeigt die Fig. 1 an, dass der Collagenstab eine gute Kontrolle der Freigabe von Pilocarpin bewirkt.

Ein Stab von 6 mm Länge wurde in die Innenseite des unteren Augenlides eines Kaninchens eingesetzt nach 7 Minuten begann eine Kontraktion der Pupillen und diese dauerte über 6 Stunden an. Die Pupillenkontraktion, die durch 0,6 % Pilocarpintropfen, die in das Auge eines Kaninchens eingegeben wurden, erzielt wird, wird in Fig. 2 ebenfalls gezeigt. Im Falle des Eintropfens in die Augen trat die maximale Pupillenkontraktion innerhalb von 20 Minuten ein und in weniger als 80 Minuten war das Auge wieder normal, während beim Einlegen des Collagenstäbchens die maximale Kontraktion innerhalb von 2 Stunden eintrat und die Kontraktion bis zu 6 Stunden anhielt. Wird das Pilocarpin enthaltende Collagenstäbchen von 6 mm Länge einem Patienten verabreicht, der an einem Glaucom

leidet, so genügt eine Einlage, um den intraokkularen Druck kontinuierlich für mehr als einen Tag zu erniedrigen. Berücksichtigt man die Ergebnisse bei dem vorerwähnten Versuch der Pilocarpinfreigabe in einer Ringer's-Lösung, wie er in Fig. 1 gezeigt wird, zusammen mit den Ergebnissen der vorher erwähnten verlängerten Freigabe bei Tieren und bei Menschen, dann wird verständlich, dass die Zubereitung eine befriedigende verlängerte Wirkung in einem lebenden Körper zeigt, und dass das Ziel der Erfindung in ausreichendem Masse erreicht wird, wenn die Halbwertszeit der Freigabe T_1 auf ungefähr 20 Minuten eingestellt wird. Der Collagen-
 $\frac{2}{2}$ stab wird in einem Tag aufgelöst.

Beispiel 2

→ Telozeptidfreies, lösliches Collagen wurde nach der sogenannten Alkalimethode, die in der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 15033/1971 beschrieben wird, ausgefällt, bei einem pH von 4,8 und mit 20.000 bis 30.000 Upm zentrifugiert. 100 g des Niederschlages mit einer Collagenkonzentration von 50 % wurden gut mit einer Lösung von 7 g Pilocarpinhydrochlorid in 10 ml Wasser verknetet und anschliessend mit 5 g Äthanol für eine bessere Verformbarkeit. Der geknetete Ansatz wurde druckverformt in einer Form von 8 mm Länge, 2 mm Breite und 1 mm Dicke und anschliessend getrocknet. Die getrockneten Formstücke hatten eine Länge von 7 mm, eine Breite von 1,2 mm und eine Dicke von 0,5 mm und ein Gewicht von 6 mg. Die Formlinge zeigten eine Pilocarpinfreigabekonstante k von

- 18 -
17

$0,028 \text{ min}^{-1}$ in 200 ml Ringer's-Lösung und eine Halbwertszeit der Freigabe von 24,75 Minuten und zeigten nahezu das gleiche Niveau der Freigabezeit wie es gemäss Beispiel 1 erzielt wurde. Gibt man diese Formlinge einem an einem Glaucom leidenden Patienten, so findet eine verlängerte Erniedrigung des intraokkularen Druckes für mehr als einen Tag statt. Der Collagenstab wurde innerhalb 6 Stunden aufgelöst.

Beispiel 3

Die Stirngegend von einer Ochsenhaut wurde enthaart und mit Wasser gewaschen. Die Granularschicht und die Fleischschicht wurden entfernt und die so erhaltene Lederhautschicht wurde zu 10 cm Quadraten geschnitten. Die Stücke wurden mit einer 10 %-igen wässrigen Natriumchlorid-Lösung gespült und gut mit Wasser gewaschen. Sie enthielten unlösliches Collagen in einer Menge von 25 Gew.%. 400 g des Materials wurden in 600 ml einer wässrigen Lösung, enthaltend 20 g kaustisches Soda, 160 g Natriumsulfat und 20,7 g einer 30 %-igen Monomethylaminlösung in Wasser 7 Tage bei 20°C eingeweicht, durch Waschen mit Wasser entsalzt und der pH wurde mit Salzsäure auf 6,0 eingestellt. Das so behandelte Material wurde fein zerteilt mittels eines Fleischwolfes, bei dem die Löcher einen Durchmesser von 7 mm hatten und dann vollständig mittels einer Dispergiermühle zerkleinert. Die erhaltene Dispersion wurde in 10 l einer 15 %-igen Gewicht/Volumen wässrigen Lösung von Natriumsulfat suspendiert und der pH wurde durch Zugabe von 2 n Natriumcarbonat auf 8,5 eingestellt. Dann wurde eine Gerbung mit 200 ml einer 25 %-igen wässrigen

- 14 -
18

Glutaraldehyd-Lösung bei 25°C während 5 Stunden vorgenommen. Nach dem Waschen mit Wasser wurde die gesamte Dispersion auf 5 l aufgefüllt, mit 2 n Salzsäure auf einen pH von 3 eingestellt und nochmals in einer Dispergiermühle zerkleinert. Die "Faser"-Dispersion die man so erhielt, wurde auf pH 5 eingestellt und durch Zentrifugieren konzentriert, wobei man eine Dispersion erhielt mit einem Collagengehalt von 50 %. 100 g der erhaltenen Dispersion und eine Lösung von 5 g Ribostamycinsulfat in 25 ml Wasser wurden gründlich vermischt und verknetet. Die erhaltene Mischung einer Collagendispersion und von Ribostamycinsulfat wurde druckverformt in gleicher Weise wie in Beispiel 2 beschrieben und getrocknet. Das Trockengewicht betrug 6 mg und das Produkt enthielt 0,6 mg Ribostamycinsulfat. 10 Stücke des verformten Produktes wurden in 200 ml einer Ringer's-Lösung gegeben und die Menge an in die Lösung freigegebenen Ribostamycinsulfat wurde bei 37°C gemessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 gezeigt, bei denen man eine ähnliche Kurve wie in Fig. 1 erhält und die durch die Gleichung 1 wie bei der Fig. 1 wiedergegeben werden kann. Die Freigabekonstante dieses verformten Produktes betrug $0,0166 \text{ min}^{-1}$, während die Halbwertszeit der Freigabe 41,7 Minuten betrug und etwas länger war im Vergleich zu der des Pilocarpins in Beispiel 1. Das verformte Produkt muss eine weit grössere verlängerte Abgabezeit in einem lebenden Körper aufweisen als die Stäbchen gemäss Beispiel 1. Da Ribostamycinsulfat sehr leicht in Wasser löslich ist, können alle 6 mg des pulverförmigen Sulfats sofort aufgelöst werden, wenn das in Fig. 3 beschriebene Experiment durchgeführt wird. Daher wird durch das geformte Produkt aus der Collagen-Faser-Dispersion, wie dies aus der Fig. 3

hervorgeht, die Elluierung des Ribostamcycinsulfats so wirksam kontrolliert, dass seine Wirkung aufrechterhalten bleibt. Das verformte Produkt wird nach dem Einsetzen in das untere Augenlid eines Kaninchens innerhalb eines Tages aufgelöst.

Beispiel 4

Löslichgemachtes Collagen wurde nach der sogenannten Alkalimethode, die in der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung 15033/1971 beschrieben wird, hergestellt. Ein Niederschlag mit einem Collagengehalt von 30 % wurde bei einem pH von 4,8 hergestellt. 100 g des Niederschlages und eine Suspension von 0,6 g pulverförmigem Dexamethasonsulfat (Natriumsalz) in 200 ml Wasser wurden gut miteinander vermischt und verknetet. Die verknetete Mischung wurde dann durch eine Düse mit einem inneren Durchmesser von 2 mm extrudiert und in gleicher Weise wie in Beispiel 1 getrocknet. Die getrockneten Stäbchen hatten einen Durchmesser von 1 mm. Ein Stäbchen mit einer Länge von 6 mm wog 5,5 mg und enthielt 0,1 mg Dexamethasonsulfat-Natriumsalz. Die Freigabe von Dexamethasonsulfat-Natriumsalz aus den Stäbchen wurde unter Verwendung von 200 ml Ringer's-Lösung, wie in den vorhergehenden Beispielen, gemessen. Das Ergebnis war eine Freigabekonstante k von $0,021 \text{ min}^{-1}$ und eine Halbwertszeit der Freigabe von 33 Minuten, wodurch gezeigt wird, dass eine befriedigende verlängerte Wirkungsweise in einem lebenden Körper erzielt wird.

2719770

- 18 -
20Beispiel 5

Löslichgemachtes Collagen wurde nach der sogenannten Alkalimethode gemäss der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung 15033/1971 hergestellt. Man stellte einen Niederschlag mit einem Collagengehalt von 30 % bei einem pH von 4,8 her. 100 g des Niederschlages und eine Suspension von 1 g Idoxuridin in 20 ml Wasser wurden gut miteinander vermischt und verknetet. Die verknetete Mischung wurde dann durch eine Düse mit einem inneren Durchmesser von 2 mm extrudiert und in gleicher Weise wie in Beispiel 1 getrocknet. Das getrocknete Stäbchen hatte einen Durchmesser von 1mm. Ein Stäbchen mit einer Länge von 6 mm wog 5,5 mg und enthielt 0,17 mg Idoxuridin. Die Freigabe an Idoxuridin aus dem Stäbchen wurde unter Verwendung von 200 ml Ringer's-Lösung gemessen. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass die Freigabekonstante k $0,008 \text{ min}^{-1}$ betrug und dass die Halbwertszeit der Freigabe 86,6 Minuten betrug, was einem befriedigenden Ergebnis hinsichtlich der Beibehaltung der Wirkungsdauer in einem lebenden Körper anzeigt.

Vergleichsbeispiel

In den Blindsack eines Auges, das statistisch unter 7 Patienten, die unter einem primären, offenwinkligen Glaucom litten,* wurde ein Pilocarpin enthaltendes Collagenstäbchen von 10 mm Länge, das nach Beispiel 1 hergestellt worden war, eingelegt und die Veränderungen des intraokkularen Druckes und die Pupillengrösse wurden im Laufe der Zeit beobachtet. Nach 2 Wochen

* ausgewählt war

- 17 -

709849/0723

wurden 100 μ l einer 4 %-igen Pilocarpin-Lösung in das Auge eingegeben und der intraokkulare Druck und die Pupillengrösse wurden wiederum beobachtet.

Die Veränderungen des intraokkularen Druckes und der Pupillengrösse der behandelten Augen zu einer gegebenen Zeit werden in Fig. 4 und 5 und zwar zusammen mit den nicht behandelten Augen als Kontrolle gezeigt.

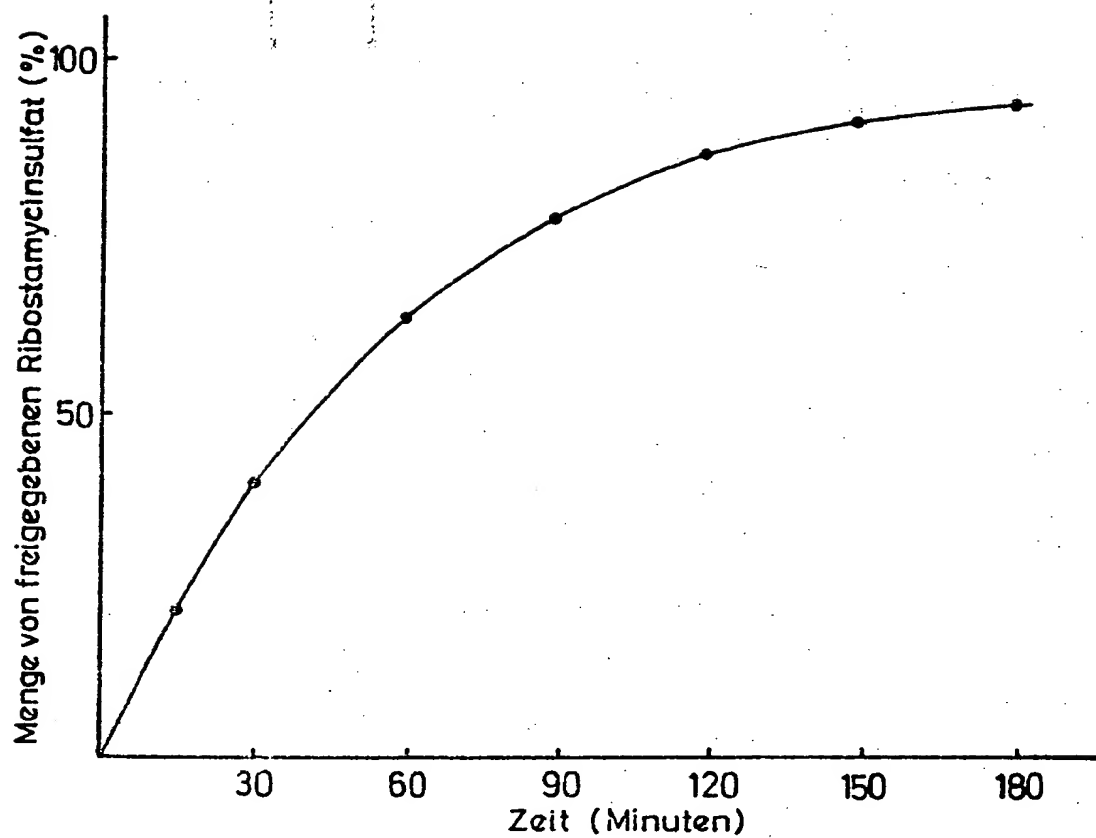
Bei der Verabreichung in der verformten Form von Collagen wurde ein merklicher Verzögerungseffekt beobachtet im Vergleich zu der Eintropfung in die Augen und die statistische Bedeutung (P) betrug 0,05 zwischen zwei Fällen jeweils 8 bzw. 24 Stunden nach der Anwendung. Insbesondere verbrauchte sich die Wirkung des Pilocarpins auf die Pupille und den intraokkularen Druck nach 24 Stunden nach der Eingabe in das Auge, während man eine erhebliche Pupillenkontraktion und einen erniedrigten intraokkularen Druck auch noch nach 24 Stunden nach der Verabreichung beobachtete, wenn die Verabreichung in Form des verformten Collagens erfolgte.

NACHGELEICHT

-22-

2719770

Fig.3

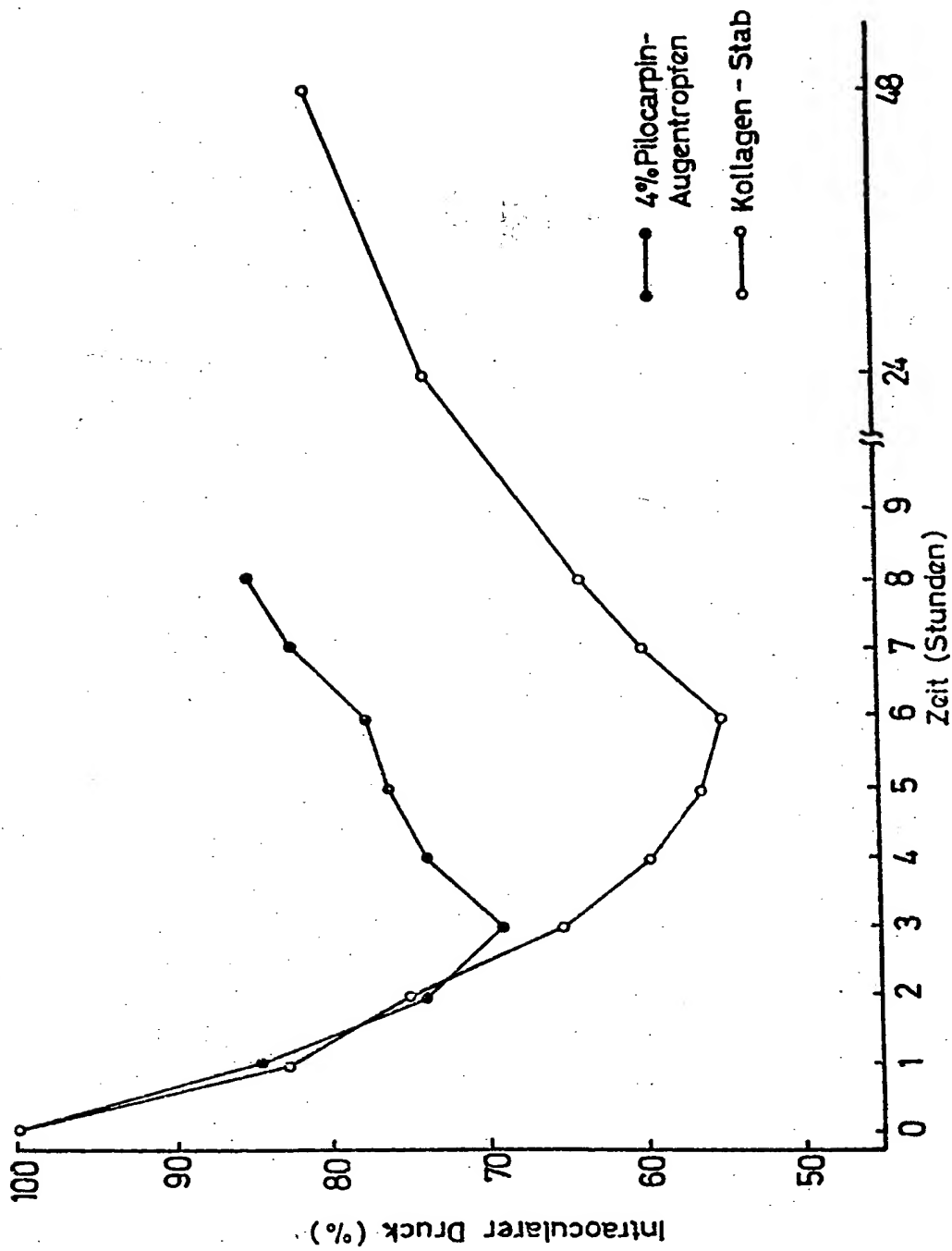


70984970723

-23-

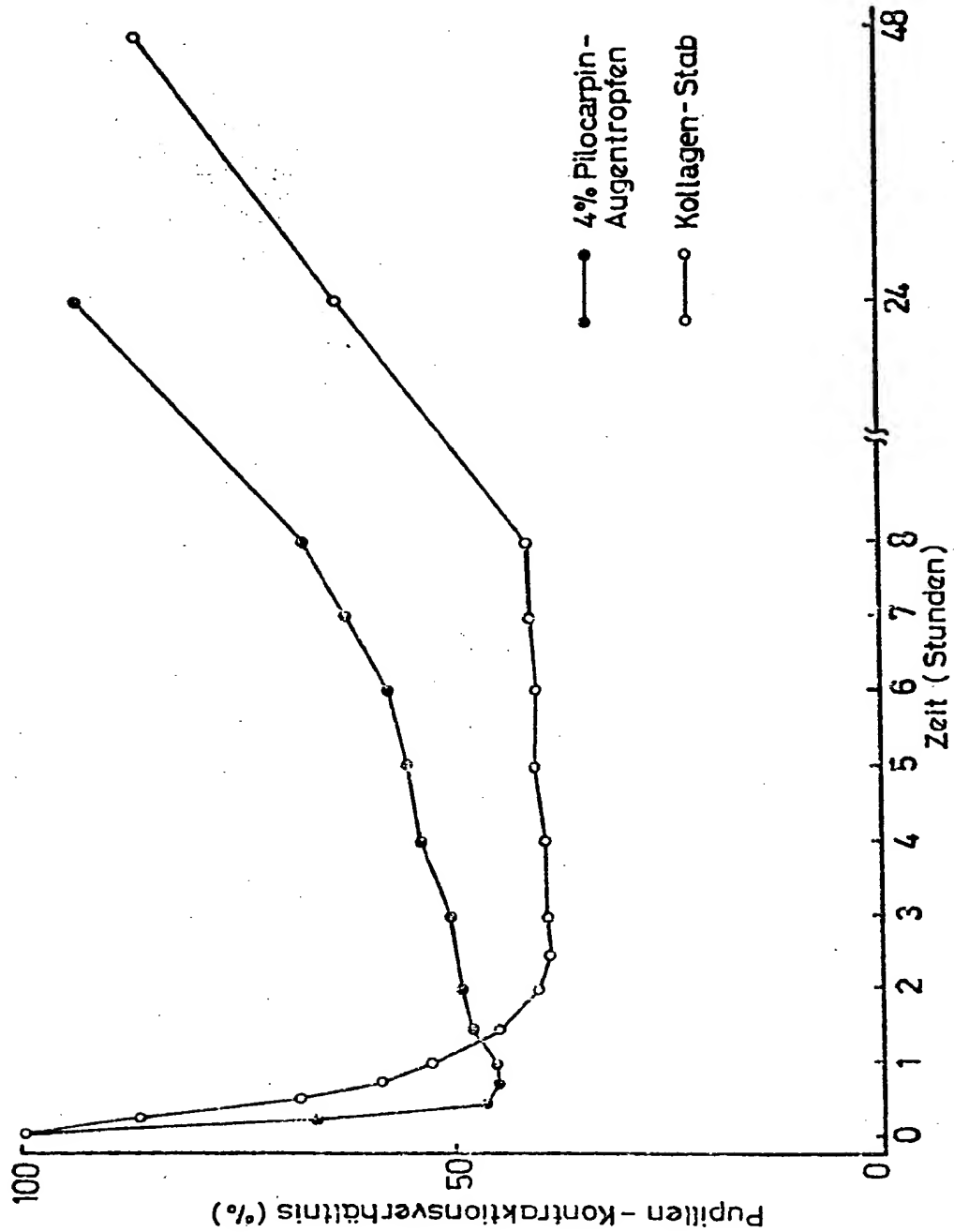
2719770

Fig.4



709849/0723

Fig.5



Nummer:
Int. Cl. 2:
Anmeldetag:
Offenlegungstag:

27 19 770
A 61 K 47/00
3. Mai 1977
8. D zember 1977

-25-
27 19 770

NACHGELEICHT

Fig. 1

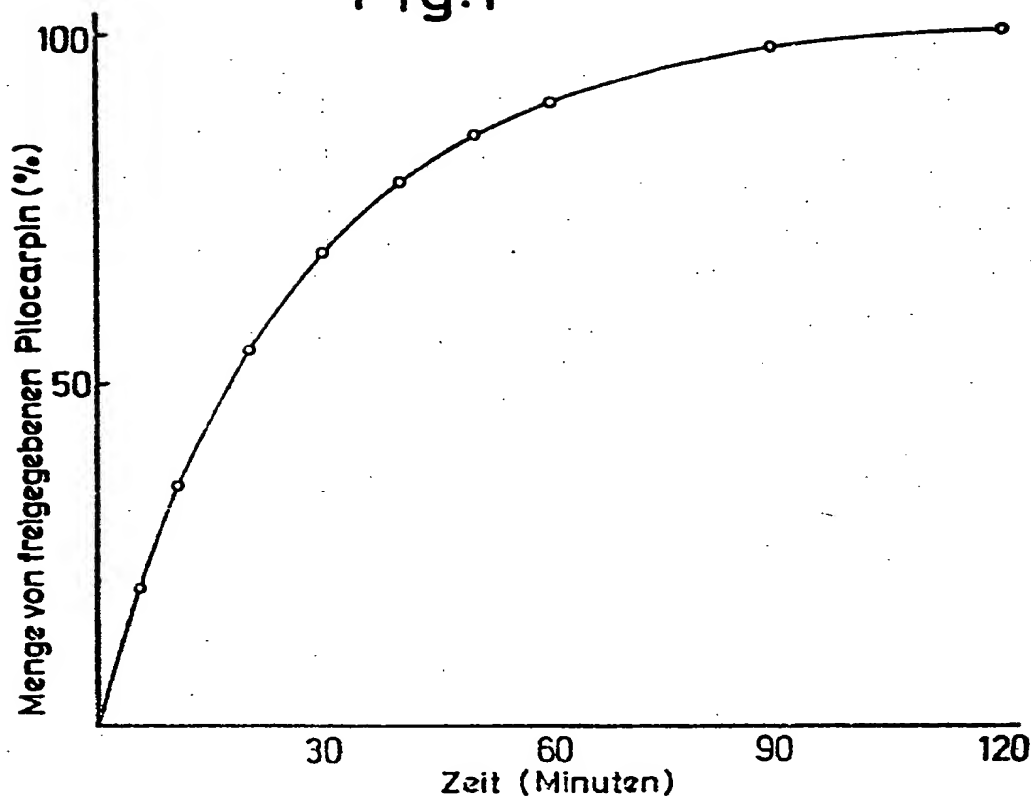


Fig. 2

